

Delirium pós-operatório no idoso. Onde estamos?

Postoperative delirium in the elderly: Where are we?

Flora Margarida Barra Bisinotto¹, Luciano Alves Matias da Silveira², Renato Oliveira e Silva², Laura Bisinotto Martins³

DOI: 10.5935/2238-3182.20170017

RESUMO

Complicações neurológicas no período pós-operatório podem ser devastadoras para os pacientes e seus familiares. E, apesar da importância do sistema nervoso central, os anesthesiologistas têm praticamente ignorado a sua função no período pré-operatório, já que todos os recursos são quase totalmente desviados para outros sistemas, principalmente o cardiovascular. Essa assertiva pretende realçar o fato de não existir um monitor padrão para o cérebro ou outras estruturas neurais durante a cirurgia e a anestesia, enquanto que monitores para os sistemas cardiovascular e respiratório têm sido utilizados rotineiramente por décadas. Em vista do aumento da longevidade da população, há maior número de pacientes idosos que estão sendo submetidos a procedimentos cirúrgicos, e eles representam o grupo de alto risco para o comprometimento cognitivo pós-operatório, em vista da existência aumentada de comorbidades. O impacto da anestesia nesses pacientes é pouco compreendido, mas o aparecimento do *delirium* pós-operatório é um problema sério, pois pode evoluir para deficiência cognitiva permanente e aumento da mortalidade. O objetivo desta revisão é familiarizar os anesthesiologistas com a incidência, fatores de risco, diagnóstico, prevenção e tratamento do *delirium* pós-operatório, com a finalidade de chamar a atenção para a sua existência e englobar os mesmos em todas as áreas de cuidados, juntamente com psiquiatras, enfermeiros e gestores hospitalares.

Palavras-chave: Idoso; Anestesia; Delírio do Despertar; Período Pós-Operatório.

ABSTRACT

Neurologic complication in the post-operative period can be devastating for patients and their families. Despite the importance of the central nervous system, anesthesiologists have mostly ignored its function in the post-operative period since most resources are used in other systems, especially the cardiovascular system. This article intends to highlight the fact that there is not a standard for monitoring the brain or other neural structures during anesthesia and surgery, where as monitoring the cardiovascular and respiratory systems has been routinely used for decades. Due to the increased lifespan of the population, a larger number of elderly patients has undergone surgical procedures. These patients represent the group with the highest risk for post-operative cognitive impairment due to comorbidities. This article will familiarize anesthesiologists with the incidence, risk factors, diagnosis, prevention and treatment of post-operative delirium, with the goal of calling attention to their existence, and to inform all areas of care including psychiatrists, nurses and hospital administrators.

Key words: Aged; Anesthesia; Emergence Delirium; Postoperative Period.

¹ Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFMT, Faculdade de Medicina – FM, Centro de Ensino e Treinamento – CET da Sociedade Brasileira de Anestesiologia – SBA. Uberaba, MG – Brasil.

² UFMT, FM. Uberaba, MG – Brasil.

³ Universidade de Ribeirão Preto. Ribeirão Preto, SP – Brasil.

Instituição:
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFMT
Uberaba, MG – Brasil

Autor correspondente:
Flora Margarida Barra Bisinotto
florabisinotto@gmail.com

INTRODUÇÃO

Comumente, os anestesiológistas não se focam no aparecimento do *delirium* pós-operatório. Isso ocorre porque as maiores atenções da especialidade sempre estiveram direcionadas para o sistema cardiovascular e pulmonar, em que aparelhos de monitorização sempre superaram os dos outros sistemas, e porque as complicações ligadas a esses representam as principais ocorrências no período pós-operatório, as quais colocam o paciente diretamente sob risco de morte. A estabilidade hemodinâmica e pulmonar são os maiores objetivos, pois isso garante a apropriada recuperação da cirurgia. Tipicamente, as manifestações relacionadas ao Sistema Nervoso Central (SNC) se manifestam quando os pacientes não estão mais sob os cuidados diretos do anestesiológista, o este que contribui para a falta de preocupação e acompanhamento dos pacientes.

A função cognitiva é uma área de estudo primariamente dos psiquiatras, neurologistas e psicólogos, mas um interesse muito maior nos últimos anos tem enfatizado a sua importância no período perioperatório. Isso porque os avanços nas técnicas cirúrgicas e anestésicas constituem um dos vários fatores que contribuíram para a maior longevidade da população, o que coloca a disfunção cognitiva mais relevante no contexto hospitalar. Os anestesiológistas devem ficar atentos aos fatores predisponentes e precipitantes das complicações relacionadas ao SNC, especificamente aqueles relacionados à função cognitiva, pois o seu aparecimento causa sofrimento aos pacientes e seus familiares, sobrecarrega a equipe de cuidados e é um problema frustrante para os clínicos, já que não há tratamentos comprovados disponíveis que reduza a sua incidência e duração.

O objetivo deste artigo é fazer uma revisão sobre o *delirium* pós-operatório (DPO), chamando a atenção dos anestesiológistas para a existência dessa complicação e, assim, trazê-los para fazerem parte de um grupo de profissionais comprometidos com o bem-estar cognitivo do paciente cirúrgico. A justificativa é que o presente-futuro da anestesiologia exige que esse especialista absorva a função neurológica em conjunto com os demais sistemas e esteja integrado com uma equipe multidisciplinar, com a finalidade de preservar a cognição dos pacientes, especificamente dos idosos.

CONCEITOS

Os pacientes estão interessados em saber os riscos e os benefícios da cirurgia, sendo o foco direcionado para a morbimortalidade. Entretanto, existe aumento do interesse no impacto nas funções cognitivas, tanto em âmbito acadêmico quanto na imprensa leiga, reflexo do aumento do número de pessoas idosas que se submetem a procedimentos cirúrgicos. Há muito tempo observa-se que alguns pacientes sofrem significativo impacto cognitivo após a anestesia e a cirurgia. Isso não deve ser surpreendente quando se considera que o cérebro é o próprio órgão-alvo para os agentes anestésicos gerais, mas também que o processo de anestesia é uma forma de “coma” profundo induzido farmacologicamente. A expectativa de que esse processo seja totalmente revertido com efeitos neurofisiológicos transitórios pode ser contradito em virtude das experiências observadas com repetidos abusos de outras substâncias depressoras do sistema nervoso central, como cola, gasolina e álcool. Uma grande preocupação é que, enquanto aproximadamente 10% da população dos países desenvolvidos são submetidos a anestesia e cirurgia de alguma forma, a cada ano a proporção de idosos que compõe esse grupo é muito maior. Pacientes acima de 75 anos já representam importante parcela da população cirúrgica, chegando a 23% no Reino Unido, e tende a aumentar em todo o mundo devido ao aumento da expectativa de vida.¹

Os idosos são potencialmente o grupo de maior risco de comprometimento cognitivo após procedimentos anestésico-cirúrgicos, porque muitos deles já apresentam redução da reserva cognitiva, outros devido à condição pré-mórbida, como o comprometimento cognitivo leve, ou quadro demencial propriamente dito. O impacto da anestesia nesses pacientes é pouco compreendido. A demência, um declínio cognitivo crônico, com deficiência na habilidade funcional, é a doença mais temida do envelhecimento e é importante considerar se a cirurgia ou anestesia podem precipitar, acelerar um declínio cognitivo ou piorar um quadro já existente. Para os anestesiológistas, é também essencial considerar o papel da anestesia no *delirium* e na disfunção cognitiva pós-operatória, entidades separadas, cuja relação ainda não é totalmente compreendida.

De acordo com a literatura psiquiátrica atual (*American Psychiatric Association*), o termo *delirium* é uma alteração aguda e flutuante do estado mental, com redução da consciência e distúrbio da atenção, que não

pode ser atribuída a uma demência previamente existente ou em evolução. Além disso, o desenvolvimento da alteração ocorre num curto período de tempo, geralmente de horas a dias, com tendência a flutuar ao longo do dia² (Tabela 1)³. O *delirium* pós-operatório (DPO) é uma complicação adversa que pode ocorrer após uma cirurgia em pacientes de qualquer idade, de crianças a idosos. Nestes, é possivelmente uma das complicações pós-operatórias mais importantes, pois afeta acima de 70% dos com mais de 70 anos submetidos a cirurgias com internação e está associado a aumento da morbimortalidade. Deve ser diferenciado da disfunção cognitiva pós-operatória (DCPO), entidade mais difícil de ser definida. De modo geral, a DCPO refere-se à deterioração na cognição temporalmente associada à cirurgia. Enquanto o diagnóstico de *delirium* requer a existência de sintomas, a DCPO necessita de um teste neuropsicológico pré-operatório (basal) e da determinação do declínio no pós-operatório. O espectro de habilidades relativo como cognição é diverso, incluindo aprendizado e memória, habilidades verbais, percepção, atenção, funções executivas e pensamento.

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico para *delirium*

a)	Há <i>distúrbio na atenção</i> , manifestado como decréscimo na habilidade de focar, mudar, direcionar e manter a atenção. Os pacientes podem estar ou agitados (hiperativos) ou letárgicos (hipoativos)
b)	O <i>delirium</i> se desenvolve em curto período de tempo e tende a flutuar em sua gravidade, e frequentemente piora ao entardecer e à noite.
c)	Há uma <i>alteração cognitiva</i> . Esta tipicamente se manifesta com problemas de memória, desorientação ou alucinações.
d)	O <i>delirium</i> não deve ser diagnosticado no contexto de um coma, mas estados de pouca excitação de início agudo são compatíveis com <i>delirium</i> com grave desatenção.
e)	É associado a um <i>insulto agudo</i> , tal como uma doença clínica ou uma cirurgia de maior porte, o que leva a distúrbios neurofisiológicos.

O *delirium* pós-operatório (DPO) frequentemente inicia na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) e ocorre até cinco dias após a cirurgia. O DPO que surge de forma muito precoce, no período pós-anestésico imediato, é chamado de "*delirium* emergencial". Em crianças, este pode apresentar-se com agitação sem propósito, inconsolável, com ausência de contato pelo olhar com pais ou cuidadores e de consciência do ambiente. O DPO em Pediatria deve ser abordado de forma distinta da do adulto.

Por definição, os pacientes com DPO não têm uma etiologia identificável, embora possam existir outros fatores contribuintes. Podem apresentar uma emergência da anestesia suave e estarem lúcidos na SRPA. No entanto, após esse intervalo de lucidez, eles desen-

volem o clássico *status* mental flutuante, mais comumente entre o primeiro e o terceiro dia de pós-operatório.⁴ Alguns pacientes podem estar nas unidades de terapia intensiva (UTI). No entanto, o termo *delirium* na UTI pode incluir ambos os tipos de pacientes, clínicos ou cirúrgicos. O DPO pode diferir do paciente clínico porque as características da admissão dos dois grupos podem ser diferentes. Por definição, os pacientes hospitalizados por indicações clínicas estão com doenças agudas ou apresentam exacerbação de doenças preexistentes. Já a maioria das cirurgias é eletiva e os pacientes são preparados para assegurar o melhor estado físico antes de serem admitidos no hospital. A cirurgia e as medicações anestésicas e analgésicas associadas são geralmente ausentes nos pacientes clínicos, mas podem contribuir para o DPO. Uma razão importante para distinguir o DPO do *delirium* visto em pacientes clínicos é o relato de Brauer,⁵ sugerindo que os pacientes com DPO têm mais probabilidade de apresentarem completa recuperação do que aqueles com outras formas de *delirium*.

O DPO está longe de ser benigno, pois os pacientes que desenvolvem essa doença no período pós-operatório têm mais probabilidade de ir a óbito, de apresentarem diagnóstico de demência ou distúrbios cognitivos de longo prazo, mais tempo de internação, incluindo na terapia intensiva, e também de requererem institucionalização.^{6,7} Em muitos pacientes, o *delirium* é um marcador de vulnerabilidade cerebral e a sua ocorrência sugere a possibilidade de uma doença neurológica subjacente, tal como a demência (clínica ou pré-clínica).^{8,9} Apesar de uma incidência elevada, o *delirium* é frequentemente não diagnosticado, pois apresenta fenótipo prevalente hipoativo, em vez de hiperativo (Figura 1).³

EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO _____

A incidência de *delirium* varia amplamente, dependendo da população examinada e dos métodos de diagnósticos utilizados (ex. avaliação por um psiquiatra *vs.* equipe de enfermagem), e pode mesmo apresentar variações no mesmo local avaliado. Após a admissão, aproximadamente 11 a 25% dos idosos hospitalizados terão *delirium* (*delirium* prevalente). Uma porcentagem adicional de 29 a 31% dos admitidos sem *delirium* irá desenvolvê-lo (*delirium* incidente). Essa distinção pode ser clinicamente importante, porque *delirium* prevalente *vs.* incidente pode ter efeitos diferentes sobre a evolução dos pacientes.

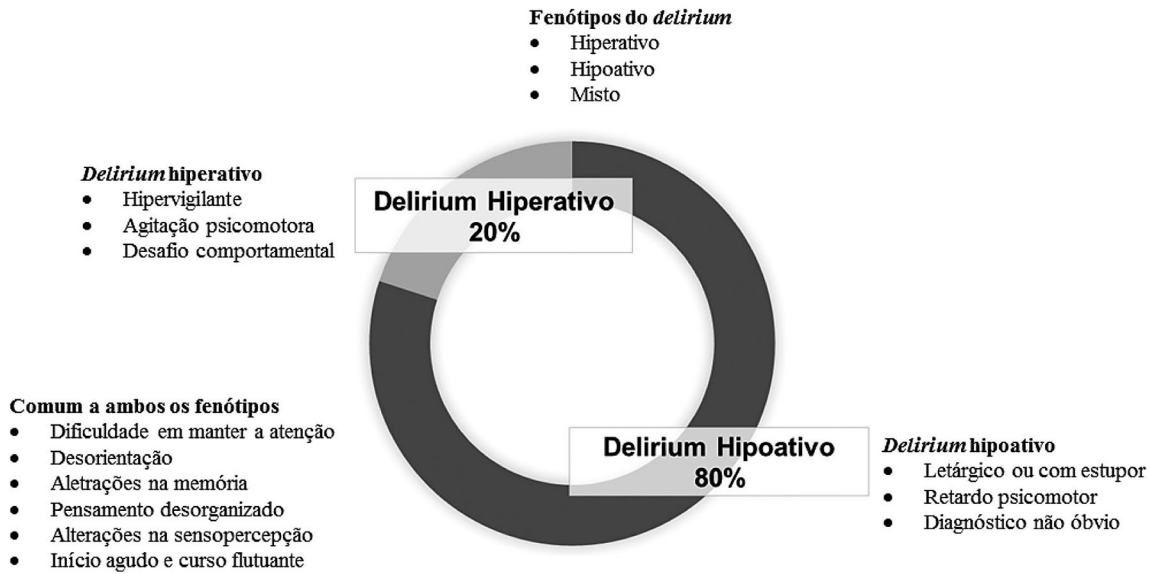


Figura 1 - Sinais e subtipos de DPO.
 Fonte: modificado de Mashour GA.³

O *delirium* é uma complicação comum após intervenções cirúrgicas, com incidência variável entre 10 a 60%. Estima-se que o DPO acometa mais de 45% dos pacientes na SRPA e 50% dos pacientes na fase de pós-operatório na enfermaria.^{10,11} Entretanto, a incidência parece ser mais elevada na unidade de terapia intensiva (UTI), em que mais de 80% dos pacientes que são submetidos à ventilação mecânica apresentam *delirium*.^{12,13} Algumas populações cirúrgicas específicas têm incidência mais elevada, como os idosos com fraturas de fêmur e pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, em decorrência do maior número de comorbidades, função cognitiva mais baixa no pré-operatório ou problemas relacionados à própria cirurgia.^{14,15}

É importante lembrar que o *delirium* é o produto de uma sequência de insultos e lesões que levam a uma manifestação mensurável no cérebro. É caracterizado implicitamente como uma síndrome, que não tem apenas uma, mas múltiplas etiologias e que potencialmente se interagem. Como os mecanismos subjacentes do *delirium* podem ser variáveis, não é uma surpresa que a epidemiologia e os fatores de risco associados variem de um local para o outro. É importante salientar que fatores predisponentes e precipitantes podem colocar um paciente em alto risco para desenvolver *delirium* em determinada situação ou local (ex. pós-operatório), mas pode não representar risco em outros (ex. UTI). Apesar das diferenças

nas causas subjacentes da lesão, na epidemiologia e na avaliação há importantes causas compartilhadas quando se analisam os fatores de risco.

Os fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento desse quadro são numerosos e comumente separados em fatores que predisõem o paciente ao *delirium* e outros fatores que podem precipitar o seu desenvolvimento (Figura 2).

A idade avançada e um comprometimento cognitivo de base são considerados fatores que aumentam o risco de *delirium* em uma variedade de instituições hospitalares.¹⁰ Se a gravidade do comprometimento cognitivo piora, o risco de *delirium* aumenta. O baixo nível de instrução (educacional) é também associado ao *delirium* e pode estar relacionado à reserva cognitiva. Da mesma forma, pacientes que apresentam várias comorbidades (especialmente doenças respiratórias e diabetes *mellitus*)¹⁶ parecem ter mais risco. Possuem também alto risco para o desenvolvimento de *delirium* os pacientes com a condição conhecida, atualmente, como *frailty*.^{17,18} Ela é resultado da redução da reserva fisiológica envolvendo múltiplos órgãos e sistemas e, conseqüentemente, aumento da vulnerabilidade para a manutenção da homeostase e associada também à redução da função cognitiva. Como consequência, há redução na capacidade de manter o funcionamento cerebral normal em resposta ao estresse (ex. cirurgia e uma doença grave).^{19,20}

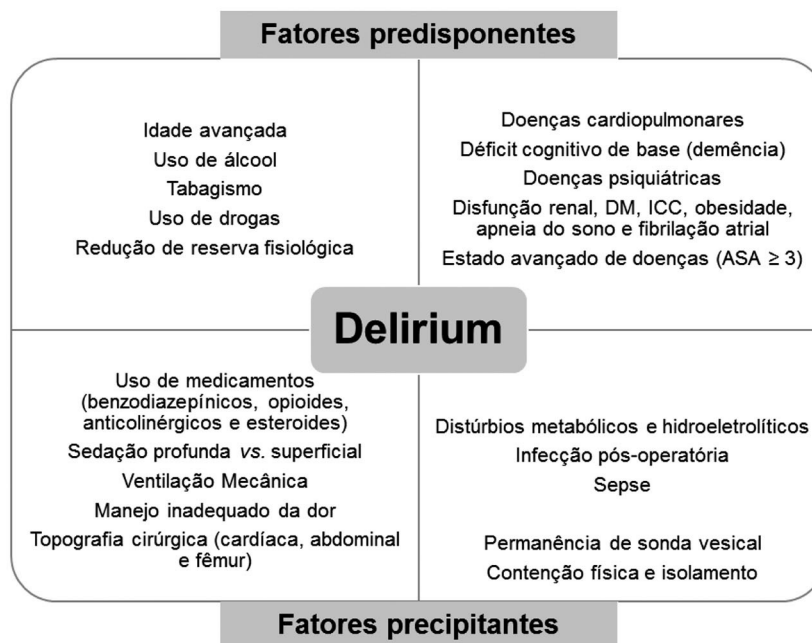


Figura 2 - Fatores predisponentes e precipitantes para o DPO. ASA: Classificação da Sociedade Americana de Anestesiologistas; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; DM: diabetes *mellitus*.

De forma similar, uma agressão sistêmica mais significativa, como sepse, ventilação mecânica prolongada ou cirurgia de grande porte (cardíaca, abdominal complexa, fratura de quadril), tem maior risco de DPO em comparação a uma agressão fisiológica menor, pela redução da reserva funcional.¹⁰ A existência da dor repetidamente tem sido associada a *delirium*, especialmente no período pós-operatório, pois está acompanhada de aumentada resposta ao estresse e de alterações na neurotransmissão.²¹ Outros fatores associados à vulnerabilidade são a deficiência visual e auditiva, depressão, desnutrição e o uso domiciliar de opioides e benzodiazepínicos.¹⁰ Várias medicações têm sido associadas ao aparecimento de DPO. Em relação aos sedativos e analgésicos, o uso de lorazepam, midazolam, meperidina e morfina são fortemente associados a elevado risco, provavelmente devido à sua duração de ação mais prolongada e à maior probabilidade de acúmulo da droga devido à alteração na função dos órgãos (função renal e hepática reduzidas), comparados com outras drogas como o propofol e a dexmedetomidina, por exemplo.^{10,16,22}

A sedação com a infusão de benzodiazepínicos para manutenção da ventilação mecânica apresenta risco muito mais elevado de *delirium*, quando comparada com outros esquemas, da mesma forma níveis profundos de sedação, quando comparado com a se-

dação mais superficial. Medicamentos com propriedades anticolinérgicas (ex. difenidramina, prometazina e ciclobenzaprina) podem precipitar o aparecimento de *delirium* pela capacidade de alterar a neurotransmissão ou por ações no controle neuronal da inflamação.^{23,24} A administração de esteroides também tem sido associada a *delirium* transitório na UTI.²⁵ A dopamina e as medicações que potencializam os seus efeitos podem causar psicose, enquanto aquelas medicações que bloqueiam os seus efeitos são utilizadas como drogas antipsicóticas. A utilização de dopamina para tratamento do choque aumenta a necessidade de drogas para tratamento do *delirium*, embora uma comparação com outras drogas vasoativas não tenha sido realizada.²⁶

De forma semelhante aos outros pacientes, o DPO está associado a significativo aumento na duração da internação hospitalar, declínio funcional e disfunção cognitiva prolongada, culminando com aumento na mortalidade.¹⁰ Apesar de várias limitações na avaliação do *delirium* relacionado à cirurgia, o seu aparecimento parece fortemente associado à gravidade da agressão cirúrgica, comorbidades e à exposição a drogas sedativas e/ou analgésicas. Entre os fatores de risco de vulnerabilidade, exclusivos do cenário pós-operatório, está a relação entre o *delirium* e o tipo de cirurgia. A incidência de DPO parece aumentar com

o risco da cirurgia, tal como otorrinolaringológica (12%), cirurgia geral (13%), aórtica (acima de 29%), abdominais maiores (acima de 50%) e cardíaca (acima de 51%) e chega a apresentar incidência acima de 50%, como em fratura de fêmur em idosos e cirurgias de urgência.^{27,28,29} Além disso, cirurgias abertas em relação às endovasculares, de emergência *vs.* eletivas, necessidades de transfusões sanguíneas de duração prolongada aumentam a complexidade e o estresse e assim também o risco de DPO.³⁰ Especificamente relacionada à cirurgia cardíaca, a necessidade de suporte circulatório, a cirurgia de troca valvar e duração prolongada da circulação extracorpórea aumentam o risco de DPO^{32,33}, embora os dados sobre efeito protetor da cirurgia sem circulação extracorpórea sejam conflitantes.³⁴

Em relação às medicações utilizadas em anestesiologia, vale a pena ressaltar o papel dos benzodiazepínicos, dado seu amplo uso. Dois estudos examinaram o *delirium* e encontraram significativo aumento na incidência de DPO quando os benzodiazepínicos foram utilizados como medicação pré-anestésica. Também foram associados ao DPO tanto em cirurgias cardíacas quanto em não cardíacas.^{35,36} Drogas sedativas alternativas aos benzodiazepínicos têm mostrado efeito promissor. Em estudo randomizado de pacientes em cirurgia cardíaca, a incidência de DPO decresceu significativamente em pacientes sedados com dexmedetomidina em comparação com propofol-midazolam.³⁷ Enquanto os dados em relação ao risco dos benzodiazepínicos parecem bastante consistentes, os trabalhos não têm mostrado clara associação entre os opioides e o DPO, e estudos adicionais ainda serão necessários. Similar à terapia analgésica, o risco da anestesia geral no DPO ainda não está claro.

Debates e estudos são realizados sobre o papel da profundidade anestésica como responsável pelo aparecimento do DPO.³⁸⁻⁴¹ O primeiro relato mostrando associação entre óbito e profundidade anestésica foi publicado há mais de uma década.⁴² Em estudo tipo coorte, observacional de 1.064 pacientes submetidos a vários tipos de cirurgias não cardíaca, Monk *et al.*⁴² mostraram que, para cada hora de anestesia profunda (definida por BIS<45), houve aumento de 24% em todas as causas de mortalidade pós-operatória no período de um ano. Esse achado foi intrigante, mas também precipitou um debate rigoroso, incluindo preocupações sobre a possível influência da indústria, bem como o limiar do BIS apropriado para a definição de anestesia profunda.^{15,43}

Recentes evidências de ensaios controlados e randomizados têm mostrado que tanto a anestesia geral venosa, quanto a inalatória monitoradas com o BIS podem reduzir a incidência de DPO.^{38,39,44} Sedação leve durante cirurgia de quadril com raqui-anestesia mostrou redução na incidência de DPO em pacientes idosos.⁴⁴ E revisão da Cochrane⁴⁵ sugeriu que a anestesia regional, com a manutenção de níveis mais elevados de consciência, pode decrescer os estados de confusão após cirurgia de quadril.⁴⁵ Uma explicação teórica para o mecanismo pelo qual isso pode ocorrer é que a monitorização com o BIS previne, relativamente, o excesso na administração de anestésicos em pacientes vulneráveis. No entanto, se uma anestesia um pouco mais profunda aumenta o risco de *delirium*, era de se esperar que a anestesia regional fosse associada a menor incidência de DPO em comparação à anestesia geral.

Metanálise de pequenos ensaios que randomizaram pacientes cirúrgicos para anestesia regional (com sedação leve) e geral, surpreendentemente, não encontrou aumento do risco para *delirium* com a anestesia geral.⁴⁶ Até que resultados definitivos estejam disponíveis, é prudente que os anesthesiologistas considerem a monitorização da profundidade anestésica, evitando, assim, planos mais profundos de anestesia, especialmente em pacientes vulneráveis e idosos.⁴⁷

Outros fatores de risco, como vasculares, também têm sido fortemente associados ao desenvolvimento do DPO, embora não esteja claro se o aumento do risco é devido à aterosclerose ou ao procedimento cirúrgico por si só. Decréscimo na perfusão cerebral como um fator de risco para o DPO é mostrado em alguns estudos.⁴⁸ Além disso, também devem ser considerados, no paciente cirúrgico, como precipitantes para o aparecimento do DPO: a contenção física, o jejum prolongado, a desnutrição, o uso de sondas, a polifarmácia iniciada 24-48 antes do início do *delirium*, distúrbios hidroeletrólíticos, perdas importantes de sangue no intraoperatório, transfusões e hematócrito pós-operatório inferior a 30%, hipotermia à admissão na SRPA, que tem sido responsável principalmente pela forma hipoativa de *delirium* emergencial.⁴⁹

FISIOPATOLOGIA _____

Há muito tempo há suspeita de que o contexto anestesia/cirurgia “desmascara” uma demência subjacente. Em 1887, Savage⁵⁰ descreveu alguns casos re-

ferindo-se ao DPO, seguido em alguns deles por uma demência progressiva. A ligação entre a anestesia e a cognição permaneceu adormecida até ser reacendida em 1955, por Bedford, em artigo descrevendo uma conexão entre a anestesia e a demência.⁵¹ Seguiu-se, em 1961, outro estudo bem conduzido, investigando a mesma relação.⁵² Foram mais de 25 anos antes que essa questão voltasse a ser discutida, quando foram identificadas alterações cognitivas após anestesia e cirurgia cardíaca⁵³, cuja causa foi atribuída à circulação extracorpórea. Com o tempo e a realização de várias pesquisas com grupos-controle, permitiu-se concluir que as alterações cerebrais, seja o *delirium* ou a disfunção cognitiva, afetam pacientes após qualquer tipo de cirurgia e anestesia, mesmo procedimentos com anestesia regional ou local.⁵⁴ A anestesia e a cirurgia podem induzir ou exacerbar disfunções cerebrais (cognitivas), afetando a evolução do paciente por uma variedade de mecanismos. Efeitos farmacológicos diretos das drogas podem persistir bem após a cirurgia e, finalmente, as drogas anestésicas podem elas mesmas afetar diretamente o processo fisiopatológico de uma demência subjacente.

A anestesia geral é frequentemente mantida com agentes inalatórios voláteis (isoflurano, desflurano e sevoflurano). Em algumas circunstâncias agentes intravenosos, como propofol, são associados ou usados isoladamente. Todas essas drogas são depressoras da atividade elétrica cerebral, o que pode ser visto pelo eletroencefalograma (EEG) ou pelo EEG processado, tal como o índice bispectral (BIS).

O *delirium*, como uma manifestação comportamental de uma disfunção cortical, é associado a sinais característicos. O EEG pode mostrar desaceleração difusa de atividade de fundo. Ampla variedade de distúrbios nos sistemas de neurotransmissores tem sido descrita. Desequilíbrio entre vias colinérgicas e dopaminérgicas tem sido associado ao *delirium* e pode ser especialmente importante, e também outros mediadores como a melatonina, norepinefrina, etc. Há a hipótese de que o *delirium* ocorra como o resultado de uma resposta inflamatória associada ao estresse da cirurgia, embora marcadores inflamatórios, tais como a proteína C reativa e a interleucina-6, no período pré-operatório não estejam associados ao desenvolvimento de DPO.^{55,56} Além disso, são implicadas na sua gênese a disfunção endotelial, a alteração no metabolismo oxidativo e a alteração na disponibilidade de certos aminoácidos neutros.^{57,58} Com tal complexidade é difícil considerar o aparecimento

do DPO como decorrente de apenas um fator etiológico. Ele é o produto de uma sequência de insultos e lesões que levam a uma manifestação mensurável no cérebro e que não tem apenas uma etiologia, mas múltiplas, e que potencialmente se interagem. Até que o seu mecanismo fisiopatológico seja elucidado, é importante considerar os fatores de risco, inclusive o papel da anestesia/cirurgia.

DIAGNÓSTICO

Eventos adversos no período pós-operatório podem ser detectados na admissão da SRPA a partir de sintomas facilmente reconhecíveis. Há mais de 40 anos, Jorge Antônio Aldrete introduziu a escala de avaliação da condição física dos pacientes na admissão da SRPA.⁵⁹ Uma modificação na escala original é a escala padrão atual, e rotineiramente aplicada com o objetivo de detectar pacientes com risco de complicações pós-operatórias com base na avaliação dos sinais vitais, movimento e consciência.⁶⁰ No entanto, os pacientes não devem deixar a SRPA sem serem avaliados em relação ao DPO.

Os estudos frequentemente avaliam o DPO somente após dois dias ou mais.⁶¹⁻⁶³ As razões para esse retardo incluem: a preocupação de que o *delirium* na SRPA será obscurecido pela quase ocorrência universal de um comprometimento cognitivo durante a emergência da anestesia; a impressão de que a história natural do DPO envolve um período inicial de lucidez imediatamente após a cirurgia,^{4,10} e também a falta de instrumentos validados especificamente para a avaliação do *delirium* nos pacientes no período pós-operatório. Para avaliação de alterações neurológicas, especificamente o DPO, ferramentas específicas devem ser utilizadas.

Devido à morbidade associada ao *delirium*, todos os pacientes, especialmente os mais idosos, devem ser rastreados para DPO, pelo menos diariamente e com mais frequência se eles são de alto risco, para se estabelecer o tratamento mais precoce e eficaz. A história clínica deve ser complementada com exame físico e pesquisa laboratorial complementar, para a exclusão de causas associadas a doenças ou à intoxicação medicamentosa, e a utilização de escalas para a avaliação do estado cognitivo.⁶⁴

A avaliação do paciente para o *delirium* requer um processo composto de duas etapas. Inicialmente, é importante estabelecer o nível de excitação do paciente

antes de acessar o *delirium*. Para isso, podem ser utilizadas escalas que avaliem o nível de consciência, como a escala de sedação de Ramsay, a escala de agitação-sedação de Riker ou a escala de agitação-sedação de Richmond. Em seguida, se o paciente é responsivo ao estímulo verbal, então o *delirium* pode ser avaliado com a utilização de instrumentos apropriados e validados para isso. A escala mais utilizada é a *Confusion Assessment Method* (CAM), que foi validada para o português.^{65,66} Trata-se de um instrumento robusto, facilmente utilizável e reconhecido como recurso de eleição, sobretudo para avaliação do *delirium*. A CAM é um instrumento com boa sensibilidade, muito boa especificidade e simples de utilizar para a identificação do *delirium*, sendo preenchida em um a dois minutos (se utilizador experiente), mediante realização prévia de avaliação cognitiva com duração de 10 a 20 minutos^{67,68}. Essa escala é baseada nos critérios do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM)-III-R.

Outro método é o *Mini Mental State Examination*.⁶⁹ É um teste que avalia a orientação, o registro, a memória, a capacidade de atenção e cálculo e a linguagem. A sensibilidade do teste é de 80% e a especificidade, 98%.⁶⁹

As escalas de agitação-sedação, como a Escala de Agitação-Sedação de Richmond (RASS – *Richmond Agitation-Sedation Scale*) ou a Escala de Agitação-Sedação de Riker, foram utilizadas para avaliar a emergência após a anestesia em algumas pesquisas importantes.⁷⁰⁻⁷⁴ Esses estudos analisaram a condição mental do paciente logo após a anestesia e encontraram associação entre o tempo de permanência na SRPA e eventos adversos pós-operatórios. Essas escalas devem ser utilizadas juntamente com uma ferramenta de avaliação do *delirium*.⁷³

Especificamente na SRPA, alguns cuidados devem ser tomados em relação à avaliação de *delirium* relacionado à anestesia-cirurgia. Em trabalho incluindo 91 pacientes idosos submetidos à anestesia geral, a avaliação de *delirium* iniciou após o paciente apresentar a nota 9 na escala de Aldrete. Em seguida, utilizaram-se os critérios diagnósticos baseados no *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) IV, aplicado por psiquiatras. Identificou-se prevalência de 45% de *delirium* na SRPA e sugeriu-se que a avaliação precoce, logo após a anestesia geral, pode ser importante, pois a avaliação no primeiro dia, em vez de iniciar na SRPA, pode deixar de diagnosticar 53% dos pacientes que apresentam *delirium*.⁷⁵

Outro instrumento para avaliação da função mental é uma escala utilizada pela enfermagem, *Nursing-*

Delirium Screening Scale (Nu-DESC), que tem sido utilizada para avaliar o *delirium* em vários setores hospitalares.⁷⁶⁻⁷⁸ Em pacientes idosos, com aumento da vulnerabilidade, a utilização das escalas de RASS ou Nu-DESC foram capazes de prever de forma precoce o aparecimento de DPO.⁷⁹

Se o DPO é detectado, os pacientes não devem ser liberados da SRPA para a enfermaria sem terem iniciado o tratamento direcionado para a etiologia e para os sintomas presentes⁴⁹. Isso porque quanto maior a duração do *delirium* e mais tardio o início do tratamento, maior será o declínio cognitivo esperado. No pós-operatório o POD deve ser monitorado pelo menos uma vez por cada turno, devido ao seu curso fluente. A escala de avaliação a ser utilizada deve ser escolhida pela equipe de médicos e de enfermagem, e para a sua implementação é mandatório o treinamento, seja qual for a escala escolhida. Isso não é apenas porque a escala exige, mas também porque a equipe precisa ter um entendimento do *delirium* e estar apta a se comunicar de forma consistente com os resultados obtidos pelas ferramentas de diagnóstico utilizadas.⁴⁹

PREVENÇÃO E TRATAMENTO

As opções de prevenção e tratamento são disponíveis para reduzir a incidência e a duração do DPO. Se ele ocorre e o tratamento é imediato, tanto para os fatores causais quanto os sintomas, ele terá mais impacto em reduzir a duração do *delirium*.

De modo geral, o manejo do DPO pode ser dividido em duas etapas: a profilaxia e o tratamento propriamente dito, após instalado o quadro. As investigações sobre a prevenção podem ainda ser divididas em terapias multicomponentes e as intervenções anestésicas ou farmacológicas.

Em pacientes cirúrgicos, o sucesso de intervenções multicomponentes é limitado e com resultados mistos. O DPO é evitável em alguns pacientes; e programas de prevenção e intervenção têm tido algum sucesso. Avaliação geriátrica proativa tem mostrado decrescer significativamente a incidência do DPO.⁸⁰ Ainda, há resultados positivos com a intervenção educacional de enfermeiras sobre *delirium*, a avaliação rotineira utilizando escalas específicas e a participação de enfermeiras especializadas em Geriatria e também de psiquiatras especializados em Geriatria.¹⁰ Alguns programas também têm mostrado resultados benéficos a partir do manejo dos fatores de risco,

com redução do número e duração dos episódios de *delirium*.⁴ As intervenções específicas incluem informações relacionadas ao tempo e ao espaço, ações que estimulem as atividades cognitivas, exercícios, assistência alimentar e hidratação (Tabela 2).

Tabela 2 - Estratégias de prevenção do DPO

Estimular a auto e alo-orientação do paciente
Evitar uso de medicamentos de ação cognitiva
Manter uso de óculos e aparelhos auditivos
Mobilização e reabilitação precoces
Suspensão de medicamentos desnecessários
Protocolos institucionais para manejo de dor
Controle volêmico e eletrolítico
Nutrição adequada
Avaliação de trânsito gastrointestinal
Retirada de cateteres, assim que possível
Suplementação de oxigênio e transfusão sanguínea, se necessário
Monitorização de complicações de pós-operatório

A profilaxia farmacológica tem resultados conflitantes. Vários processos fisiopatológicos provavelmente contribuem para o *delirium* e agentes farmacológicos profiláticos são estudados para diminuir a sua incidência. Estes incluem agentes que reduzem a atividade dopaminérgica e melhoram o desequilíbrio dos neurotransmissores (ex. antipsicóticos) e agentes

que aumentam a atividade colinérgica, já que a baixa atividade colinérgica e os medicamentos anticolinérgicos têm sido associados ao *delirium* (ex. inibidores da acetilcolinesterase). Pesquisas recentes em animais e humanos têm focado nas agressões sistêmicas (ex. cirurgia e sepse), levando à resposta inflamatória a partir da quebra da barreira hematoencefálica, resultando em neuroinflamação e lesão neuronal. Assim, medicamentos que reduzem a resposta inflamatória sistêmica e decrescem a cascata da inflamação (ex. estatinas e esteroides) também estão sendo avaliados.⁸¹ (Figura 3).

Os mecanismos hipotetizados incluem inflamação, disfunção endotelial e aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica. Estes levam a neuroinflamação, alteração dos neurotransmissores e subsequente lesão neuronal.

Vários agentes farmacológicos perioperatórios têm sido investigados para a prevenção e algum sucesso tem sido notado com baixas doses de haloperidol, doses subanestésicas de cetamina e o uso de dexmedetomidina perioperatória.⁸²⁻⁸⁴ O haloperidol é uma medicação antagonista dopaminérgica de alta potência (antipsicótico). Em estudo⁸⁵, a administração profilática de haloperidol não reduziu a incidência de *delirium* após fratura de quadril, mas reduziu a gravidade e a duração do mesmo. Entretanto, cuidados devem ser tomados porque muitas vezes a utilização de medicamentos sedativos pode apenas converter um *delirium* hiperativo em hipoativo.

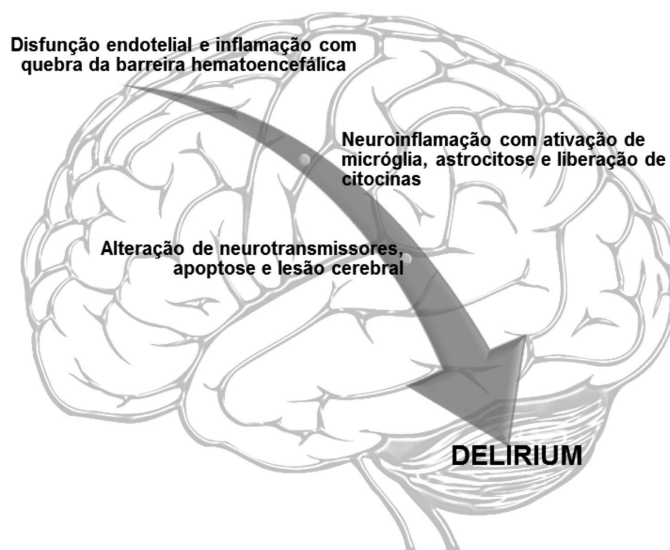


Figura 3 - Potenciais mecanismos para o aparecimento do DPO. Os mecanismos hipotetizados incluem inflamação, disfunção endotelial e aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica. Estes levam a neuroinflamação, alteração dos neurotransmissores e subsequente lesão neuronal.

Fonte: modificado de Hayhurst CJ.⁸¹

A risperidona tem sido utilizada em alguns estudos como droga profilática, principalmente em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, com alguns resultados positivos.^{86,87} No entanto, confirmações são necessárias antes de a utilização rotineira ser recomendada.⁸¹ A administração de olanzapina para a prevenção do *delirium* em pacientes idosos mostrou significativa redução do número de casos de DPO, com aumento na duração e na gravidade dos episódios.⁸⁸ Na verdade, a prática da utilização de antipsicóticos para a profilaxia do *delirium* deve ser individualizada, devido aos eventos adversos, como risco de morte e de outras complicações em pacientes idosos causadas por essas drogas.⁸⁹

A administração profilática de dexametasona na indução anestésica⁹⁰, para reduzir a subsequente cascata inflamatória sistêmica e neurológica na cirurgia, não reduziu a incidência ou a duração do *delirium* quando comparado com o placebo, em estudo com pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea.

Os inibidores da acetilcolinesterase são medicações usadas para estabilizar a função cognitiva em pacientes com doença de Alzheimer. A utilização de rivastigmine para prevenção de *delirium* em pacientes após cirurgia cardíaca não mostrou efeito sobre a incidência de *delirium*.⁹¹ Ainda, outros trabalhos sobre a utilização de donepezil e rivastigmine, para a prevenção ou tratamento do *delirium*, não evidenciaram redução da incidência de DPO e devem ser evitados pelo aumento da morbimortalidade associada ao seu uso.^{92,93}

Há interesse no efeito anti-inflamatório pleiotrópico das estatinas em relação ao *delirium*.^{94,95} Elas têm sido associadas à redução do risco, em alguns estudos, e o aumento da duração da supressão do uso, em usuários crônicos, aumenta a incidência de *delirium*. No entanto, mais estudos são necessários para evidenciar o papel real das estatinas na prevenção do DPO.

A avaliação do uso de diferentes drogas utilizadas para pré-medicação (melatonina *vs.* midazolam *vs.* clonidina) no desenvolvimento do DPO concluiu que nenhuma pré-medicação antes da anestesia ou cirurgia mostrou prevenir o DPO.⁹⁶ Como uma pré-medicação farmacológica (em particular os benzodiazepínicos) não é sempre necessária, o seu uso rotineiro tem sido questionado.⁴⁹ No entanto, para a prevenção de DPO em pacientes alcoólatras a utilização de benzodiazepínicos pode ser incluída, assim como os α_2 -agonistas e os neurolépticos.⁴⁹

Em relação às medicações anestésicas, embora estudos anteriores tenham demonstrado que certas

drogas podem estar associadas ao DPO, não há estudos clínicos prospectivos e randomizados para determinar se a eliminação de determinada droga utilizada no período perioperatório irá levar à redução na incidência de *delirium* no período pós-operatório. Estratégia adequada é evitar a “polifarmácia”, quando se trata de anestesia em pacientes idosos, porque tem sido demonstrada a relação com o número de medicações prescritas em pacientes não cirúrgicos¹⁰. Também não está claro se diferentes técnicas anestésicas influenciam o desenvolvimento do DPO. Entretanto, um importante fator na condução do DPO é a adequada redução do estresse com analgesia suficiente.⁴⁹

A utilização da dexmedetomidina intraoperatória ou para sedação tem sido mais extensivamente investigada e pode ser superior aos benzodiazepínicos e à morfina em termos de gênese ou duração do *delirium*.^{83,97,98} A dexmedetomidina não foi considerada superior ao propofol em relação à incidência ou duração do *delirium*, podendo estar associada ao aumento dos efeitos colaterais hemodinâmicos.⁹⁹ Não há ainda resultados definitivos que recomendem a mudança de esquemas de sedação para dexmedetomidina ou propofol com a finalidade de prevenir ou reduzir o aparecimento de *delirium*.³

Outras medicações que devem ser consideradas no contexto anestésico são os anestésicos inalatórios, que alteram a atividade elétrica cerebral e têm sido associados à deposição de substância amiloide no cérebro e à apoptose celular.¹⁰⁰ Drogas indutoras e benzodiazepínicos têm propriedades cognitivas significativas e podem precipitar o *delirium*.³⁶ Enquanto a anestesia regional tem o potencial de reduzir a exposição a essas drogas, os estudos de anestesia geral *vs.* anestesia regional não têm demonstrado redução no *delirium*.¹⁰¹ Uma razão para isso pode ser o uso concomitante de drogas sedativas junto com a anestesia regional. Os estudos mostram que sedação superficial, com monitorização pelo BIS, resulta em 50% menos *delirium* pós-operatório em comparação a uma sedação profunda.⁴⁴

Após a cirurgia, muitos pacientes necessitam permanecer intubados e para isso são administrados medicamentos sedativos, como benzodiazepínicos, opioides e propofol. Nesses pacientes, a utilização de dexmedetomidina pode reduzir o risco de *delirium*.³⁷ Também nesse período, muitas vezes na UTI, o desconforto causado pela contenção dos braços, cateter vesical, tubo traqueal, linhas invasivas, drenos e sondas gástricas ou enterais aumentam a agitação e devem ser

descontinuadas assim que possível. Medicamentos antipsicóticos, como o haloperidol, risperidona, olanzapina e quetiapina, são frequentemente administradas após a cirurgia para pacientes com *delirium* para o tratamento da agitação, mas o impacto desse tratamento na evolução do paciente não é conhecido.^{86,102,103}

Vale a pena enfatizar o desafio encontrado para o manejo adequado da dor e o desafio enfrentado para retirada de medicamentos sedativos e analgésicos, que de forma abrupta podem levar ao *delirium*. Analgésicos não sedativos e técnicas de bloqueios anestésicos regionais devem ser considerados para analgesia em pacientes de risco para *delirium*. Entretanto, quando a dor é muito importante, os opioides têm mostrado ambas as ações, de alívio da dor e de diminuir o *delirium*.³ De 30 a 40% dos casos de *delirium* podem ser prevenidos com medidas como: atenção à privação sensorial, luz, reorientação cognitiva, mobilização diária, controle da dor, prevenção da constipação intestinal, facilitação para dormir e treinamento dos *staffs* no tratamento do paciente geriátrico.

A prevenção do *delirium* é de extrema importância, pois o número de opções de tratamento é mínimo e aqueles que existem têm limitações significativas. Portanto, a avaliação da condição médica que pode contribuir para o *delirium* é o objetivo principal do tratamento.

Quando se percebe agitação, são necessários revisão dos medicamentos e exame minucioso, incluindo a avaliação da dor. Inicialmente, os fatores precipitantes, como constipação intestinal e retenção urinária, devem ser avaliados. O tratamento não farmacológico deve ser iniciado, independentemente da identificação da causa. Como exemplo, a eliminação de barulho ambiental, o que permite sono tranquilo e mecanismos de reorientação que devem ser implementados. A presença da família deve ser sempre estimulada. Devido ao baixo risco de eventos adversos, os métodos não farmacológicos são os primeiros passos recomendados.¹⁰⁴ Para os pacientes em que as intervenções não farmacológicas são insuficientes, o tratamento farmacológico inclui o uso de antipsicóticos típicos (ex. haloperidol) e atípicos (ex. olanzapina, quetiapina e ziprasidona), que são considerados primeira escolha no tratamento de agitação associada ao *delirium*. Para a maioria dos pacientes, o haloperidol em dose inicial baixa, de 0,5 a 1,0 mg, é uma escolha razoável. Doses mais elevadas podem ser consideradas, mas cuidados devem ser tomados em relação ao aparecimento de efeitos colaterais, como prolongamento do intervalo QT no eletrocar-

diograma. Estudos comparando a utilização de haloperidol, olanzapina e quetiapina não mostraram diferenças significativas entre as três drogas.¹⁰⁴⁻¹⁰⁷

FUTURO E CONCLUSÃO

O cuidado perioperatório de alta qualidade para os pacientes idosos é uma necessidade social e financeira. Um dos segmentos com mais crescimento populacional é dos indivíduos com mais de 65 anos de idade. O *delirium* é imediatamente caro, pelo aumento na internação hospitalar, e de forma mais insidiosa por sua associação com o declínio cognitivo e morbimortalidade. No entanto, intervenções sistemáticas com a finalidade de reduzir a sua incidência e duração não têm sido implementadas. Atualmente, não existem setores hospitalares responsáveis pela implementação de ações preventivas nessa área. Como membros efetivos do perioperatório, os anestesiólogos devem investir em um futuro de excelência no cuidado ao paciente geriátrico. Clinicamente, planos de cuidados devem ser traçados e implementados para que haja o decréscimo na incidência do DPO. O treinamento multidisciplinar de todos os envolvidos no cuidado ao paciente é de grande importância. A participação do médico geriatra, quando possível, é útil. Porém, a essência é a identificação do paciente de risco, a atenção aos fatores agravantes, as intervenções preventivas simples, o reconhecimento do estado da doença, quando presente, e o tratamento básico para pacientes com manifestações hiperativas intensas. Pesquisas futuras podem ajudar na compreensão das agressões bioquímicas ou físicas subjacentes, as quais podem direcionar a um tratamento profilático.

A questão que é levantada após toda a abordagem desse assunto é se a cirurgia e a anestesia têm impacto no declínio cognitivo. É importante que essa questão seja posta em evidência, o que permite que cirurgiões e anestesiólogos ajudem os pacientes e seus parentes a tomarem decisões informadas. Embora haja plausibilidade de que a cirurgia e/ou anestesia possam causar aumento no declínio cognitivo, é importante ter cautela nas conclusões. Não há relação temporal ou dose-resposta consistente na literatura publicada. Os estudos têm sido incapazes de ter controle para o *delirium* ou para o DPO e acessar especificamente o papel da anestesia *vs.* cirurgia como causa principal. Atualmente, não há tratamento específico. Isso não significa que nada possa ser feito para esses pacientes. De fato, deve-se ser proativo

nos cuidados perioperatórios. Pacientes suscetíveis precisam ser identificados e avaliados dos pontos pré-operatório e reserva cognitiva.¹⁰⁷ Infelizmente, as ferramentas atuais são imperfeitas ou muito complexas para serem administradas em tempo disponível.

Uma vez identificados os pacientes de risco, as decisões devem ser tomadas, sempre que possível, considerando-se o risco-benefício ou mesmo se um procedimento puramente eletivo deve ser realizado. A quantidade de anestésicos de que um paciente com disfunção cognitiva necessita pode ser menor.¹⁰⁸ Muitos medicamentos são necessários para a realização da anestesia. Entretanto, reconhecido o risco, a utilização de certas drogas deve ser minimizada em prol de outras consideradas mais seguras. Pesquisas futuras ajudarão sobre a seleção do tipo de anestésico que deve ser utilizado em pacientes suscetíveis ou mesmo a utilização de medicamentos protetores. Diretrizes atualizadas devem ser desenvolvidas para ajudar os clínicos. Finalmente, o estresse pode ser reduzido e o bem-estar de pacientes de alto risco pode ser melhorado por medidas comprovadas tais como controle efetivo da dor, retorno precoce ao ambiente familiar, cirurgias ambulatoriais e o apoio familiar no ambiente de pós-operatório imediato.

A anestesia e cirurgia induzem a alterações cerebrais que podem ser de curta duração ou terem impacto duradouro. Embora pouco se saiba, isso não pode ser ignorado, e o pouco que se conhece deve ser aplicado. Importantante ainda ressaltar que, pela elevada prevalência, o tema deve ser abordado durante a graduação de Medicina, em especial durante o internato. Espera-se que o futuro médico-generalista tenha condições de identificar precocemente e oferecer tratamento adequado a esses pacientes. Fundamental também é que programas de treinamento em serviço, isto é, as residências médicas, se ocupem do ensino sobre o *delirium*, particularmente as especialidades que se relacionam diretamente ao quadro, como, por exemplo, Anestesiologia, Clínica Médica, Clínica Cirúrgica e Ortopédica. Assim, concluiu-se que o tema é de suma importância e urge um despertar de pesquisadores e que estudos sejam realizados para mais conhecimento desse evento no contexto brasileiro.

REFERÊNCIAS

- Griffiths R, Beech F, Brown A, Dhesi J, Foo I, Goodall J, et al. Peri-operative care of the elderly 2014: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia*. 2014 Jan; 69(1):81-98.
- Blazer DG, van Nieuwenhuizen AO. Evidence for the diagnostic criteria of delirium: an update. *Curr Opin Psychiatry*. 2012 May; 25(3):239-43.
- Mashour GA, Woodrum DT, Avidan MS. Neurological complications of surgery and anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2015; 114(2):194-203.
- Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*. 2009 Dec; 103(Suppl 1):41-6.
- Brauer C, Morrison RS, Silberzweig SB, Siu AL. The cause of delirium in patients with hip fracture. *Arch Intern Med*. 2000 Jun 26; 160(12):1856-60.
- Bickel H, Grading R, Kochs E, Förstl H. High risk of cognitive and functional decline after postoperative delirium. A three-year prospective study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008; 26(1):26-31.
- Kat MG, Vreeswijk R, de Jonghe JF, van der Ploeg T, van Gool WA, Eikelenboom P, Kalisvaart KJ. Long-term cognitive outcome of delirium in elderly hip surgery patients. A prospective matched controlled study over two and a half years. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008; 26(1):1-8.
- Davis DH, Muniz Terrera G, Keage H, Rahkonen T, Oinas M, Matthews FE, et al. Delirium is a strong risk factor for dementia in the oldest-old: a population-based cohort study. *Brain*. 2012 Sep; 135:2809-16.
- Inouye SK, Ferrucci L. Elucidating the pathophysiology of delirium and the interrelationship of delirium and dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006 Dec; 61(12):1277-80.
- Vasilevskis EE, Han JH, Hughes CG, Ely EW. Epidemiology and risk factors for delirium across hospital settings. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2012 Sep; 26(3):277-287.
- Card E, Pandharipande P, Tómes C, Lee C, Wood J, Nelson D, et al. Emergence from general anaesthesia and evolution of delirium signs in the post-anaesthesia care unit. *Br J Anaesth*. 2015 Sep; 115(3):411-7.
- Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, Skrobik Y, Riker RR, Hill NS, Robbins T, Garpestad E. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med*. 2010 Feb; 38(2):419-27.
- Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*. 2001 Dec 5; 286(21):2703-10.
- Shim JJ, Leung JM. An update on delirium in the postoperative setting: prevention, diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2012 Sep; 26(3):327-43.
- Levy WJ. Is anesthetic-related mortality a statistical illness? *Anesth Analg*. 2005 Oct; 101(4):1238.
- Van Rompaey B, Schuurmans MJ, Shorridge-Baggett LM, Truijen S, Bossaert L. Risk factors for intensive care delirium: a systematic review. *Intensive Crit Care Nurs*. 2008 Apr; 24(2):98-107.
- Jung P, Pereira MA, Hiebert B, Song X, Rockwood K, Tangri N, et al. The impact of frailty on postoperative delirium in cardiac surgery patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 Mar; 149(3):869-75.e1-2.
- Barnett SR. Preoperative Frailty Definitions, Evaluation, Implications for Management, Impact on Outcomes After Anesthesia. *Adv Anesth*. 2014; 32(1):119-131.

19. Jones RN, Fong TG, Metzger E, Tulebaev S, Yang FM, Alsop D, et al. Aging, Brain Disease, and Reserve: Implications for Delirium. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010 Feb; 18(2):117-127.
20. Quinlan N, Marcantonio ER, Inouye SK, Gill TM, Kamholz B, Rudolph JL. Vulnerability: the crossroads of frailty and delirium. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Nov; 59 Suppl 2:S262-8.
21. Vaurio LE, Sands LP, Wang Y, Mullen EA, Leung JM. Postoperative delirium: the importance of pain and pain management. *Anesth Analg*. 2006 Apr; 102(4):1267-73.
22. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*. 2009 Feb 4; 301(5):489-99.
23. Zaal IJ, Devlin JW, Peelen LM, Slooter AJ. A systematic review of risk factors for delirium in the ICU. *Crit Care Med*. 2015 Jan; 43(1):40-7.
24. Steinberg BE, Sundman E, Terrando N, Eriksson LI, Olofsson PS. Neural Control of Inflammation: Implications for Perioperative and Critical Care. *Anesthesiology*. 2016 May; 124(5):1174-89.
25. Schreiber MP, Colantuoni E, Bienvenu OJ, Neufeld KJ, Chen KF, Shanholtz C, et al. Corticosteroids and transition to delirium in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2014 Jun; 42(6):1480-6.
26. Sommer BR, Wise LC, Kraemer HC. Is dopamine administration possibly a risk factor for delirium? *Crit Care Med*. 2002 Jul; 30(7):1508-11.
27. Ansaloni L, Catena F, Chattat R, Fortuna D, Franceschi C, Mascitti P, et al. Risk factors and incidence of postoperative delirium in elderly patients after elective and emergency surgery. *Br J Surg*. 2010 Feb; 97(2):273-80.
28. Olin K, Eriksdotter-Jönhagen M, Jansson A, Herrington MK, Kristiansson M, Permert J. Postoperative delirium in elderly patients after major abdominal surgery. *Br J Surg*. 2005 Dec; 92(12):1559-64.
29. Kalisvaart KJ, Vreeswijk R, de Jonghe JF, van der Ploeg T, van Gool WA, Eikelenboom P. Risk factors and prediction of postoperative delirium in elderly hip-surgery patients: implementation and validation of a medical risk factor model. *J Am Geriatr Soc*. 2006 May; 54(5):817-22.
30. Salata K, Katznelson R, Beattie WS. Endovascular versus open approach to aortic aneurysm repair surgery: rates of postoperative delirium. *Can J Anaesth*. 2012 Jun; 59(6):556-61.
31. Bakker RC, Osse RJ, Tulen JH, Kappetein AP, Bogers AJ. Preoperative and operative predictors of delirium after cardiac surgery in elderly patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Mar; 41(3):544-9.
32. Schoen J, Meyerrose J, Paarmann H, Heringlake M, Hueppe M, Berger KU. Preoperative regional cerebral oxygen saturation is a predictor of postoperative delirium in on-pump cardiac surgery patients: a prospective observational trial. *Crit Care*. 2011; 15(5):R218.
33. Giltay EJ, Huijskes RV, Kho KH, Blansjaar BA, Rosseel PM. Psychotic symptoms in patients undergoing coronary artery bypass grafting and heart valve operation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006 Jul; 30(1):140-7.
34. Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, Walther T, Doll N, Falk V, Schmitt DV, Mohr FW. Predictors of delirium after cardiac surgery delirium: effect of beating-heart (off-pump) surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004 Jan; 127(1):57-64.
35. Taipale PG, Ratner PA, Galdas PM, Jillings C, Manning D, Fernandes C, Gallaher J. The association between nurse-administered midazolam following cardiac surgery and incident delirium: an observational study. *Int J Nurs Stud*. 2012 Sep; 49(9):1064-73.
36. Marcantonio ER, Juarez G, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Lind L, et al. The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA*. 1994 Nov 16; 272(19):1518-22.
37. Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJ, Block T, Miller C, Reitz BA. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics*. 2009 May-Jun; 50(3):206-17.
38. Chan MT, Cheng BC, Lee TM, Gin T; CODA Trial Group. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2013 Jan; 25(1):33-42.
39. Radtke FM, Franck M, Lendner J, Krüger S, Wernecke KD, Spies CD. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*. 2013 Jun; 110 Suppl 1:i98-105.
40. Luk TTH, Jia B, Pang EYT, Lau VNM, Lam CKM, Chu MHM, et al. Depth of Anesthesia and Postoperative Delirium. *Curr Anesthesiol Rep*. 2015; 5:1.
41. Avidan MS, Evers AS. The Fallacy of Persistent Postoperative Cognitive Decline. *Anesthesiology*. 2016 Feb; 124(2):255-8.
42. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg*. 2005 Jan; 100(1):4-10.
43. Cohen NH. Anesthetic depth is not (yet) a predictor of mortality! *Anesth Analg*. 2005 Jan; 100(1):1-3.
44. Sieber FE, Zakriya KJ, Gottschalk A, Blute MR, Lee HB, Rosenberg PB, Mears SC. Sedation depth during spinal anesthesia and the development of postoperative delirium in elderly patients undergoing hip fracture repair. *Mayo Clin Proc*. 2010 Jan; 85(1):18-26.
45. Parker MJ, Handoll HH, Griffiths R. Anaesthesia for hip fracture surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; 1(4):CD000521.
46. Mason SE, Noel-Storr A, Ritchie CW. The impact of general and regional anesthesia on the incidence of post-operative cognitive dysfunction and post-operative delirium: a systematic review with meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2010; 22(Suppl 3):67-79.
47. Short TG, Leslie K, Chan MT, Campbell D, Frampton C, Myles P. Rationale and Design of the Balanced Anesthesia Study: A Prospective Randomized Clinical Trial of Two Levels of Anesthetic Depth on Patient Outcome After Major Surgery. *Anesth Analg*. 2015 Aug; 121(2):357-65.
48. Morimoto Y, Yoshimura M, Utada K, Setoyama K, Matsumoto M, Sakabe T. Prediction of postoperative delirium after abdominal surgery in the elderly. *J Anesth*. 2009; 23(1):51-6.
49. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borzodina A, Cherubini A, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol*. 2017; 34:192-214.
50. Savage GH. Insanity following the Use of Anæsthetics in Operations. *Br Med J*. 1887 Dec 3; 2(1405):1199-1200.
51. Bedford PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet*. 1955 Aug 6; 269(6884):259-63.

52. Simpson BR, Williams M, Scott JF, Smith AC. The effects of anesthesia and elective surgery on old people. *Lancet*. 1961 Oct 21; 2(7208):887-93.
53. Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NE, French JM, Heaviside D, Julian DG, Shaw DA. Long-term intellectual dysfunction following coronary artery bypass graft surgery: a six month follow-up study. *Q J Med*. 1987 Mar; 62(239):259-68.
54. Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, Kristensen D, Siersma VD, Vila P, et al. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003 Mar; 47(3):260-6.
55. Lemstra AW, Kalisvaart KJ, Vreeswijk R van Gool WA, Eikelenboom P. Pre-operative inflammatory markers and the risk of postoperative delirium in elderly patients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008 Sep; 23(9):943-8.
56. Rudolph JL, Ramlawi B, Kuchel GA, McElhaney JE, Xie D, Selke FW, et al. Chemokines are associated with delirium after cardiac surgery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008 Feb; 63(2):184-9.
57. Cerejeira J, Nogueira V, Luís P, et al. The cholinergic system and inflammation: common pathways in delirium pathophysiology. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Apr; 60(4):669-75. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03883.x.
58. Hughes CG, Morandi A, Girard TD, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. Association between endothelial dysfunction and acute brain dysfunction during critical illness. *Anesthesiology*. 2013 Mar; 118(3):631-9.
59. Aldrete JA, Kroulik D. A postanesthetic recovery score. *Anesth Analg*. 1970 Nov-Dec; 49(6):924-34.
60. Aldrete JA. The post-anesthesia recovery score revisited. *J Clin Anesth*. 1995 Feb; 7(1):89-91.
61. Marcantonio ER, Ta T, Duthie E, Resnick NM. Delirium severity and psychomotor types: their relationship with outcomes after hip fracture repair. *J Am Geriatr Soc*. 2002 May; 50(5):850-7.
62. Rudolph JL, Jones RN, Rasmussen LS, Silverstein JH, Inouye SK, Marcantonio ER. Independent vascular and cognitive risk factors for postoperative delirium. *Am J Med*. 2007 Sep; 120(9):807-13.
63. Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, Fong T, Gross A, Inouye SK, et al. Cognitive Trajectories after Postoperative Delirium. *N Engl J Med*. 2012; 367:30-9.
64. Barbosa FT, Cunha RM, Pinto ALCLT. Delirium pós-operatório em idosos. *Rev Bras Anestesiol*. 2008; 58(6):665-70.
65. Bekker AY, Weeks EJ. Cognitive function after anaesthesia in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2003 Jun; 17(2):259-72.
66. Ruiz-Neto PP, Moreira NA, Furlaneto ME. Postanesthetic Delirium. *Rev Bras Anestesiol*. 2002; 52(2):242-50.
67. Sampaio FMC, Sequeira CAC. Translation and validation of the Confusion Assessment Method for the portuguese population. *Rev Enferm*. 2003; 1(9):125-34.
68. Dworkin A, Lee DS, An AR, Goodlin SJ. A Simple Tool to Predict Development of Delirium After Elective Surgery. *J Am Geriatr Soc*. 2016 Nov; 64(11):e149-e153.
69. Papaioannou A, Fradakis O, Michaloudis D, Balalis C, Askitopoulou H. The impact of the type of anaesthesia on cognitive status and delirium during the first postoperative days in elderly patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2005 Jul; 22(7):492-9.
70. Lepouse C, Lautner CA, Liu L, Gomis P, Leon A. Emergence delirium in adults in the post-anaesthesia care unit. *Br J Anaesth*. 2006 Jun; 96(6):747-53.
71. Radtke FM, Franck M, Hagemann L, Seeling M, Wernecke KD, Spies CD. Risk factors for inadequate emergence after anesthesia: emergence delirium and hypoactive emergence. *Minerva Anesthesiol*. 2010 Jun; 76(6):394-403.
72. Xará D, Silva A, Mendonça J, Abelha F. Inadequate emergence after anesthesia: emergence delirium and hypoactive emergence in the Postanesthesia Care Unit. *J Clin Anesth*. 2013 Sep; 25(6):439-46.
73. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Nov 15; 166(10):1338-44.
74. Munk L, Andersen G, Müller AM. Post-anaesthetic emergence delirium in adults: incidence, predictors and consequences. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016 Sep; 60(8):1059-66.
75. Neufeld KJ, Leoutsakos JM, Sieber FE, Wanamaker BL, Gibson Chambers JJ, Rao V, et al. Outcomes of early delirium diagnosis after general anesthesia in the elderly. *Anesth Analg*. 2013 Aug; 117(2):471-8.
76. Gaudreau JD, Gagnon P, Harel F, Tremblay A, Roy MA. Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale. *J Pain Symptom Manage*. 2005 Apr; 29(4):368-75.
77. Luetz A, Heymann A, Radtke FM, Chenitir C, Neuhaus U, Nachtigall I, et al. Different assessment tools for intensive care unit delirium: which score to use? *Crit Care Med*. 2010 Feb; 38(2):409-18.
78. Radtke FM, Franck M, Schneider M, Luetz A, Seeling M, Heinz A, et al. Comparison of three scores to screen for delirium in the recovery room. *Br J Anaesth*. 2008 Sep; 101(3):338-43.
79. Stukenberg S, Franck M, Spies CD, Neuner B, Myers I, Radtke FM. How can postoperative delirium be predicted in advance? A secondary analysis comparing three methods of early assessment in elderly patients. *Minerva Anesthesiol*. 2016 Jul; 82(7):751-9.
80. Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ, Resnick NM. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc*. 2001 May; 49(5):516-22.
81. Hayhurst CJ, Pandharipande PP, Hughes CG. Intensive Care Unit Delirium: A Review of Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Anesthesiology*. 2016 Dec; 125(6):1229-41.
82. Hudetz JA, Patterson KM, Iqbal Z, Gandhi SD, Byrne AJ, Hudetz AG, et al. Ketamine attenuates delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009 Oct; 23(5):651-7.
83. Ji F, Li Z, Nguyen H, Young N, Shi P, Fleming N, Liu H. Perioperative dexmedetomidine improves outcomes of cardiac surgery. *Circulation*. 2013 Apr 16; 127(15):1576-84.
84. Teslyar P, Stock VM, Wilk CM, Camsari U, Ehrenreich MJ, Himelhoch S. Prophylaxis with antipsychotic medication reduces the risk of post-operative delirium in elderly patients: a meta-analysis. *Psychosomatics*. 2013 Mar-Apr; 54(2):124-31.

85. Kalisvaart KJ, de Jonghe JF, Bogaards MJ, Vreeswijk R, Egberts TC, Burger BJ, et al. Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc.* 2005 Oct; 53(10):1658-66.
86. Hawkins SB, Bucklin M, Muzyk AJ. Quetiapine for the treatment of delirium. *J Hosp Med.* 2013 Apr; 8(4):215-20.
87. Prakanrattana U, Prapaitrakool S. Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care.* 2007 Oct; 35(5):714-9.
88. Larsen KA, Kelly SE, Stern TA, Bode RH Jr, Price LL, Hunter DJ, et al. Administration of olanzapine to prevent postoperative delirium in elderly joint-replacement patients: a randomized, controlled trial. *Psychosomatics.* 2010 Sep-Oct; 51(5):409-18.
89. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18; (2):CD005594.
90. Sauër AM, Slooter AJ, Veldhuijzen DS, van Eijk MM, Devlin JW, van Dijk D. Intraoperative dexamethasone and delirium after cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Anesth Analg.* 2014 Nov; 119(5):1046-52.
91. Gamberini M, Bolliger D, Lurati Buse GA, Burkhart CS, Grapow M, Gagneux A, et al. Rivastigmine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing elective cardiac surgery—a randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2009 May; 37(5):1762-8.
92. Overshott R, Karim S, Burns A. Cholinesterase inhibitors for delirium. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23; (1):CD005317.
93. van Eijk MM, Roes KC, Honing ML, Kuiper MA, Karakus A, van der Jagt M, et al. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet.* 2010 Nov 27; 376(9755):1829-37.
94. Morandi A, Hughes CG, Thompson JL, Pandharipande PP, Shintani AK, Vasilevskis EE, et al. Statins and delirium during critical illness: a multicenter, prospective cohort study. *Crit Care Med.* 2014 Aug; 42(8):1899-909.
95. Page VJ, Davis D, Zhao XB, Norton S, Casarin A, Brown T, et al. Statin use and risk of delirium in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Mar 15; 189(6):666-73.
96. Orena EF, King AB, Hughes CG. The role of anesthesia in the prevention of postoperative delirium: a systematic review. *Minerva Anesthesiol.* 2016 Jun; 82(6):669-83.
97. Zhang H, Lu Y, Liu M, Zou Z, Wang L, Xu FY, Shi XY. Strategies for prevention of postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care.* 2013 Mar 18; 17(2):R47.
98. Shehabi Y, Grant P, Wolfenden H, Hammond N, Bass F, Campbell M, Chen J. Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (DEXmedetomidine COMpared to Morphine-DEXCOM Study). *Anesthesiology.* 2009 Nov; 111(5):1075-84.
99. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA.* 2012 Mar 21; 307(11):1151-60.
100. Xie Z, Dong Y, Maeda U. Isoflurane-Induced Apoptosis: A Potential Pathogenic Link Between Delirium and Dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006; (12):1300-6.
101. Bryson GL, Wyand A. Evidence-based clinical update: general anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. *Can J Anaesth.* 2006 Jul; 53(7):669-77.
102. Liu CY, Juang YY, Liang HY, Lin NC, Yeh EK. Efficacy of risperidone in treating the hyperactive symptoms of delirium. *Int Clin Psychopharmacol.* 2004 May; 19(3):165-8.
103. Hatta K, Kishi Y, Wada K, Odawara T, Takeuchi T, Shiganami T, et al. Antipsychotics for delirium in the general hospital setting in consecutive 2453 inpatients: a prospective observational study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2014 Mar; 29(3):253-62.
104. Rudolph JL, Marcantonio ER. Postoperative Delirium: Acute Change with Long-Term Implications. *Anesth Analg.* 2011 May; 112(5):1202-11.
105. Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, Schmidt GA, Wright PE, Canonic AE, et al. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med.* 2010 Feb; 38(2):428-37.
106. Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med.* 2004 Mar; 30(3):444-9.
107. Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, Skrobik Y, Riker RR, Hill NS, Robbins T, Garpestad E. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med.* 2010 Feb; 38(2):419-27.
108. Xie Z, Xu Z. General anesthetics and β -amyloid protein. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013 Dec; 47: 10.1016/j.pnpbp.2012.08.002.
109. Crosby G, Culley DJ, Hyman BT. Preoperative Cognitive Assessment of the Elderly Surgical Patient: A Call For Action. *Anesthesiology.* 2011 Jun; 114(6):1265-8.